

Dr. Dosztányi Zsuzsanna

„A rendezetlen fehérjék bioinformatikai vizsgálatai”

című MTA doktori értekezésének bírálata

Készítette: Dr. Szüts Dávid

A téma jelentősége

Dr. Dosztányi Zsuzsanna doktori disszertációjában a 2005-2021 közötti időszakban publikált főbb tudományos eredményeit foglalja össze, melyek az MTA SZBK Enzimológiai Intézetében, majd 2014-től az ELTE TTK Biokémia Tanszékén végzett kutatómunkájából származnak. Tizenegy megjelent közlemény képezi a dolgozat alapját, melyekben négy esetben ő az első szerző, hét esetben pedig a senior szerző. A közlemények a tudományterület legrangosabb folyóirataiban jelentek meg, mint pl. *Nucleic Acids Research* (2), *Journal of Molecular Biology* (2), *Bioinformatics* (2). Az utóbbi években megjelent, utolsó szerzős közlemények társszerzői főként Dosztányi Zsuzsanna tanítványai, amely mutatja az általa felállított tudományos műhely sikerét.

A disszertáció tárgyai a rendezetlen fehérjék, melyeket a jelölt Simon Istvánnal és Tompa Péterrel együtt kezdett vizsgálni a téma egyik úttörőjeként. A felismerés, miszerint sok fehérjében stabil térszerkezet nélküli domének/régiók is találhatóak, melyek részt vehetnek fehérje-fehérje interakciókban és egyéb funkciókkal is rendelkezhetnek, alapvető új szemléletet hozott a fehérjekutatásba. A jelölt az aminosavszekvencia és a szerkezeti stabilitás összefüggéseinek területén szerzett korábbi tapasztalatait felhasználva 2005-ben megmutatta, hogy a térszerkezetben kölcsönhatásban levő aminosavak teljes fehérjére számolt kölcsönhatási energiája a fehérje aminosavösszetétele alapján jól becsülhető, és az így becsült kölcsönhatási energia a globuláris és rendezetlen fehérjék esetén eltérő, így azok a fehérje elsődleges szerkezete alapján azonosíthatóak. Az új energiabecslési módszert az ismert globuláris fehérjeszerkezetek alapján számolta ki, így a kidolgozott eljárás voltaképpen globuláris doméneket prediktál csupán a szekvencia alapján. A munka során igazolta, hogy a

predikció alapján stabil szerkezettel nem rendelkező régiók valójában rendezetlenek, így a módszer szerkezeti információ hiányában is kiválóan használható a rendezetlen fehérjék és fehérjerégiók azonosítására. IUPred néven kifejlesztett egy web szervert, mely feltöltött aminosavszekvenciákon végzi el a rendezetlenségi predikciót. A szervert két ízben is továbbfejlesztette. Az IUPred2A verzió bevezette a párhuzamosan kidolgozott ANCHOR/ANCHOR2 rendezetlen interakciós régió predikciós módszer eredményeit, míg az IUPred3 további simítási és annotációs funkciókat hozott. Bár számos más rendezetlen fehérje predikciós módszert is publikáltak, az IUPred az optimális sebesség/pontosság egyensúlynak köszönhetően továbbra is az egyik legnépszerűbb. Ezt a hivatkozások kiemelkedő száma is igazolja: a módszer elvét leíró közlemény több, mint 750, míg a webszervert bemutató három közlemény összesen több, mint 2500 hivatkozással rendelkezik.

A rendezetlenségi predikciókat felhasználva Dosztányi Zsuzsanna már a módszer kifejlesztése után rövid idővel megmutatta, hogy a fehérje-interakciós hálózatokban a csomóponti fehérjék tipikusan nagyobbak és több rendezetlen régióval rendelkeznek, mely megfigyelés jelentős a sok interakcióval rendelkező fehérjék evolúciójának megértésében. A közelmúltban a jelölt kutatócsoportja a daganatokat okozó 'driver' mutációk fehérjeszekvencián belüli elhelyezkedését vizsgálta, azt találva, hogy ezek ritkábban érintenek rendezetlen régiókat, illetve a rendezetlen régiókban található onkogenikus mutációk esetében kevesebb terápiás lehetőség áll rendelkezésre. A daganatokat okozó génmutációk fehérjeszerkezet-szempontról történő vizsgálata segíti a célzott terápiás gyógyszerfejlesztési törekvéseket.

A dolgozat formai értékelése

A dolgozat rövid, tézises formában készült. Szöveges része kb. 30 oldal terjedelmű, mely 7 ábrát is tartalmaz. Felépítését tekintve egy oldal bevezetés, 10 oldal irodalmi áttekintés, egy oldal célkitűzések, fél oldal módszerek, 14 oldal eredmények és egy oldal konklúziók fejezetet tartalmaz.

A szöveg nagyon igényes, kisebb hibáktól is szinte teljesen mentes. A szerző külön figyelmet fordított a magyar nyelvű tudományos nyelvhasználatra. Az ábrák nyelve vegyes. Az 5. ábránál egyértelműbben lehetett volna jelezni, hogy az a megjelölt hivatkozásból lett átvéve, illetve a saját publikációkból származó ábrák esetében is kívánatos lenne a konzekvens forrásmegjelölés.

Megjegyzések az értekezéssel kapcsolatban

A dolgozat első fele egy kompakt, de alapos és jól érthető ismertetést tartalmaz a rendezetlen fehérjék kutatásának irodalmi háttéréről. Részletezi a fehérjeszerkezetek szabályszerűségeit feltáró matematikai megközelítéseket. Bemutatja a rendezetlen fehérjék adatbázisait, melyek alapvető fontosságúak voltak a rendezetlen státusz predikciójára irányuló bioinformatikai megközelítések fejlesztésében. Végül az érdeklődő olvasó számára hasznos fejezetben ismerteti a rendezetlen fehérjék általános tulajdonságait.

A módszerek fejezet lényegében a felhasznált adatbázisok és programnyelvek megjelölésére szorítkozik, amely egy bioinformatikai tárgyú értekezés esetén elfogadható, ugyanis a számítási módszerek nagyrészt a jelölt saját eredményeinek tekinthetők és ennek megfelelően az eredmények fejezetben kaptak helyet. A módszerek fejezet említi, hogy a jelölt munkásságának jelentős részét képezi webszerverek és adatbázisok fejlesztése és fenntartása a bemutatottakon túl is – esetleg érdemes lett volna a dolgozatot ezirányban kiterjeszteni.

Új tudományos eredmények

Az értekezésben részletezett kutatások új fő tudományos eredményeinek a következőket tartom:

1. Kifejlesztett egy energiabecslő eljárást, amely képes megbecsülni egy fehérje háromdimenziós szerkezetének kompakt állapotát, ezáltal megkülönböztetni rendezett és rendezetlen szerkezetű fehérjéket, fehérjedoméneket.
2. Az energiabecslő eljárás segítségével kidolgozta és folyamatosan fejlesztett webszerveren elérhetővé tette az IUPred módszert, amely pozíció specifikusan jósol rendezetlenséget az aminosavszekvenciából.
3. Megmutatta, hogy a sok fehérjével kölcsönhatásban álló fehérjékben nagyobb arányban van jelen a rendezetlenség.
4. Kísérletesen igazolt rendezetlen illetve globuláris fehérjék szerkezetének összehasonlításával feltárta a rendezetlen fehérjék fehérje-fehérje kölcsönhatásainak alapelveit.
5. Kifejlesztett és webszerveren elérhetővé tett egy módszert, amely a rendezetlen fehérjerégiók más fehérjékhez kötődő szakaszait prediktálja.

6. Több összefüggést is feltárt a rák kialakulásáért felelős fehérjemutációk és a szerkezeti rendezetlenség között.

Kérdéseim

1. A dolgozat főleg 'rendezetlen fehérjék' néven említi a kutatások tárgyát, holott gyakran egy fehérjén belül rendezett és rendezetlen régiók is megtalálhatók. Mégis, például a 4. ábrán is külön szerepelnek a globuláris és a rendezetlen fehérjék, akár 800 aminosav hosszúságig. Kérdésem, hogy mi a tipikus doménszerkezete a rendezetlen fehérjéknek? Vannak-e tisztán rendezetlen fehérjék, hány és mekkora rendezetlen régió jellemző egy-egy fehérjére, lehet-e a fehérjéket eszerint csoportosítani, osztályozni?
2. A fehérje interakciós hálózatok csomóponti (hub) fehérjei mennyivel tartalmaznak több rendezetlen régiót az átlagnál? Csak a rendezetlen régiókban több a kölcsönhatás, vagy a rendezett doménjeikben is, az utóbbiakhoz viszonyítva is dúsulnak-e a kölcsönhatások a rendezetlen régiókban? A releváns 2006-os közlemény óta keletkezett adatok fényében is fennáll az interakciós hálózatok skálafüggetlen volta, és a csomóponti fehérjék kiemelkedő rendezetlensége?
3. Milyen, hányféle funkciója ismert a rendezetlen fehérjéknek/régióknak? Mennyiben jósolható meg a szekvencia (beleértve a méret) alapján a rendezetlen régiók funkciója?
4. Létezik-e szekvenciaalapú megközelítés az olyan fehérjék felismerésére, amelyekben a rendezetlen régió fázisszeparáció célját szolgálja, és nem pl. közvetlen fehérjekölcsönhatást?
5. Az evolúció során megjelenő rendezetlen fehérjerégiók kialakulásában mekkora szerepet játszhatnak rögzült intronretenciós események?
6. Megfigyeléseik szerint a rendezett régiók gyakrabban mutálódnak a rák kialakulásában érintett fehérjékben. Feltehetőleg ez csak missense mutációkra igaz, nonsense mutációkra nem?
7. A módszerek részben említi, hogy a predikciós módszereket vagy független adatokon tesztelik, vagy több program eredményének konszenzusához viszonyítva. Az utóbbi eset mit jelent? Nem fordulhat-e elő, hogy esetlegesen hasonló megközelítést alkalmazó predikciós programok hasonló módon tévednek?

Összegzés

Dosztányi Zsuzsanna egy igényesen elkészített és olvasmányos, mélyreható fehérjeszerkezeti bioinformatikai munkán alapuló, látványos nemzetközi visszhangot kiváltó eredményeket és módszereket tartalmazó doktori értekezést nyújtott be. Különösen jelentősnek tartom, hogy munkája elérhetővé tette a szerkezeti rendezetlenség jelenségének figyelembevételét a biológusok, biokémikusok széles köre számára. Mindezek alapján javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását és a doktori cím odaítélését.

Budapest, 2023. október 13.



Dr. Szüts Dávid

az MTA doktora